THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Francis MIRIEL

Né à Saint-Maden (Côtes-du-Nord) le 16 juin 1895

APPLICATION

DES

PHÉNOMÈNES DE CATALYSE

EN THÉRAPEUTIQUE

RENFORCEMENT DE L'ACTION DE CERTAINS PRINCIPES EXTRACTIFS VÉGÉTAUX PAR UN CATALYSEUR

(Étude clinique et physiologique)

Président : M. J.-L. FAURE, *Professeur.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, EDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD WIDAL GILBERT CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET LEJARS HARTMANN GOSSET
Clinique ophtalmologique	Dr LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BRINDEAU COUVELAIRE JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LE LORIER	RETTERER
ALGLAVE	FIESSINGER	LEMIERRE	RIBIERRE
BASSET	GARNIER	LEQUEUX	ROUSSY
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEREBOULLET	ROUVIERE
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LERI	SCHWARTZ(A.)
BRANCA	GUENIOT	LEVY-SOLAL	STROHL
CAMUS	GUILLAIN	MATHIEU	TANON
CHAMPY	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHEVASSU	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CHIRAY	LABBE Henri	MULON	VILLARET
CLERC	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DEBRE	LANGLOIS	PHILIBERT	
DESMAREST	LARDENNOIS	RATHERY	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE LÉOPOLD

Mort pour la France

A MA MÈRE TENDREMENT AIMÉE

Faible témoignage de ma profonde reconnaissance.

A MES FRÈRES ET A MES SŒURS

Qui ont contribué à me permettre de poursuivre mes études.

77522

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur J.-L. FAURE

Chirurgien de l'Hôpital Broca
Officier de la Légion d'honneur

Avec toute notre gratitude pour l'honneur qu'il nous fait en voulant bien accepter la présidence de notre thèse.

AVANT-PROPOS

Au moment de quitter les bancs de la Faculté et les salles d'hôpital, il m'est un agréable devoir à remplir, c'est de remercier ceux qui jusqu'ici ont bien voulu guider mes pas.

Aux Cordeliers de Dinan où je vécus sept années, j'ai eu des professeurs dévoués et j'ai gardé des amis fidèles, je leur en suis profondément reconnaissant.

Merci également à mes maîtres de l'Ecole de Médecine de Rennes.

J'ai toujours trouvé un bon accueil dans les services des Professeurs Le Moniet, Follet, Véron, Bodin, Le Damany, Chenet, Chevrel.

Ma reconnaissance va tout particulièrement au Professeur Dayot dans le service duquel je fis fonction d'interne pendant un an. J'admirai la modestie et le sang-froid de ce grand clinicien et de ce parfait chirurgien. C'est aussi dans son service que je rencontrai M. Hardouin. Je fus frappé de sa dextérité et de sa promptitude opératoire.

Pendant les deux années que je passai comme interne à la clinique Saint-Yves de Rennes, les médecins furent pour moi de bons conseillers et les religieuses de véritables mères. Qu'ils trouvent ici l'hommage de ma gratitude.

APPLICATION DES PHÉNOMÈNES DE CATALYSE
EN THÉRAPEUTIQUE

Renforcement de l'action de certains principes extractifs végétaux par un Catalyseur

(ETUDE CLINIQUE ET PHYSIOLOGIQUE)

INTRODUCTION

Le rôle du catalyseur a été longuement étudié, tant au point de vue biologique expérimental qu'en chimie industrielle et agricole.

Or, malgré l'importance considérable qui s'attache à cette action, aucune tentative n'avait été faite pour essayer, en thérapeutique, de tirer parti de l'action du catalyseur.

Nous allons exposer dans ce travail le rôle d'un certain nombre de principes actifs végétaux renforcés par un catalyseur.

Nous ne pensons pas qu'une application clinique ait été déjà réalisée dans cette voie et il ne nous a pas été possible dans nos recherches bibliographiques de trouver des travaux s'y rapportant.

Dans un premier chapitre, nous étudierons d'abord le groupe de végétaux que nous avons sélectionnés en vue de localiser nos recherches, groupe s'adressant à un certain

nombre d'affections ayant une origine commune et dont l'efficacité a été jusque-là indiscutée.

—La définition du catalyseur et son emploi en thérapeutique termineront ce chapitre.

Le deuxième chapitre sera consacré à l'étude clinique des maladies veineuses en général.

Dans le troisième chapitre nous donnerons les résultats de l'expérimentation physiologique.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous exposerons la technique suivie au cours de nos recherches cliniques et nous nous efforcerons de mettre en relief l'action spécifique du médicament utilisé ; nous en discuterons les résultats.

Que M. Donnot qui, grâce à ses conseils pharmacologiques et chimiques, nous a permis de mener à bien notre travail, veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

Sélection des principes végétaux. Du catalyseur

Dans le but d'assigner à notre travail des limites précises, nous avons sélectionné un certain nombre de principes actifs, de *simples*, dont la réputation est centenaire, s'adressant tous aux maladies veineuses.

On verra au cours de notre exposé que notre idée première nous a entrainé du fait même de l'expérimentation clinique, à associer à ce premier groupe d'affections un second groupe : celui des troubles congestifs de la fonction ovarienne.

Les principes extractifs : extraits, teintures, poudres, etc... des végétaux qui ont retenu notre attention, sont à l'heure actuelle encore utilisés avec des résultats thérapeutiques inconstants, incertains, ou plus ou moins heureux selon les cas.

M. Donnot ayant entrepris l'étude pharmacologique d'un certain nombre de ces extraits, nous l'avons suivi dans cette voie et nous avons pu ainsi utiliser en clinique, un certain nombre de préparations :

Du Marron d'Inde,
De l'Hamamélis,

Du Viburnum,
De l'Hydrastis,
De la Ficaire,
Du Séneçon,
De l'Armoise,
Du Capsicum.

Ces *simples* ou plus exactement leurs principes extractifs, argyrescine, hamaméline, viburnime, hydrastine, berberine, canadine, capsicine, ficarine, etc... sont réputés pour leur action calmante, décongestionnante, hémostatique, sédative, emménagogue.

Depuis déjà longtemps, Van Helmont pensait que les « vertus des plantes résidaient dans leurs facultés vitales ». Les remarquables travaux du professeur Pouchet et de ses élèves, ceux de Perrot et Goris venaient confirmer ce résultat, et déjà un sérieux progrès était réalisé dans la thérapeutique des simples, puisque les formules des préparations données par ces auteurs, conservaient à côté du ou des principes actifs chimiques, les ferments oxydants, les diastases, les produits thermolabiles indispensables aux échanges.

C'est l'étude de ces diastases, de ces ferments qui ont conduit M. Donnot à l'idée du renforcement de l'action des principes extractifs végétaux par un catalyseur.

Le catalyseur. — « Un catalyseur est toute substance qui, sans apparaître dans les produits terminaux d'une réaction, modifie la vitesse de cette réaction. Une telle action s'appelle une catalyse » (Ostwald).

En 1835, Berzelius a réuni sous le nom d'action cata-

lytique, un certain nombre de réactions chimiques, dont l'analogie avec les actions diastasiques est frappante.

Dans la plupart des actions catalytiques connues, le catalyseur accroît la vitesse de la réaction (catalyse positive) mais fait important, ce n'est pas lui qui la provoque, il ne peut qu'accélérer une réaction déjà commencée en dehors de lui.

Si nous voulons d'après Lambling, voir les analogies qui existent entre les actions diastasiques et les actions catalytiques, nous noterons :

1° « Que l'on sait réaliser à l'aide de catalyseurs minéraux presque toutes les opérations diastasiques. L'hydrolyse de divers hydrates de carbone, que produisent respectivement l'amylase, la maltase, la lactase, etc... est obtenue aussi à l'aide des acides minéraux étendus.

L'eau sous pression, les acides étendus et chauds transforment les albumines en albumoses et en peptones, c'est-à-dire agissent comme la pepsine.

2° « De même que les catalyseurs minéraux, les diastases ne font qu'accélérer une réaction déjà commencée en dehors d'eux. Ainsi, avec une solution d'acide chlorhydrique à 2-3 0/00 agissant sur de l'albumine, les peptones apparaissent après un chauffage de quarante-huit heures à 95°. Avec le même acide additionné de pepsine, ce résultat est atteint à 40° et en une heure. L'hydroquinone est lentement oxydée à l'air par les sels manganeux, l'addition de laccase accélère aussitôt le phénomène » ;

3° « Pour les solutions colloïdales des métaux, comme pour les diastases, l'action passe par un maximum, pour une certaine température inférieure à 100° ; elle est para-

lysée par les toxiques comme l'acide cyanhydrique et elle est définitivement supprimée par l'ébullition » ;

4° « Un catalyseur n'agissant que sur la vitesse d'une réaction, le raisonnement fait prévoir et l'expérience vérifie que si la réaction est réversible, c'est-à-dire si elle est limitée par la réaction inverse, ces deux réactions seront également accélérées par le catalyseur ; il suit de là que si les actions diastasiques sont vraiment des réactions catalytiques, on prévoit qu'il pourra s'en trouver qui seront réversibles, c'est-à-dire où les diastases accéléreront aussi bien une réaction de synthèse que la réaction inverse de décomposition. Or, on a vu que l'expérience vérifie cette prévision et c'est là une nouvelle preuve à l'appui de la nature catalytique des réactions diastasiques » (Lambling).

Tout indique donc que les diastases sont bien des catalyseurs, c'est-à-dire des corps qui interviennent uniquement en précipitant la vitessse d'une réaction commencée en dehors d'eux. Selon la comparaison de Bredig, ils agissent comme le corps qui lubrifie les organes de quelques machines transformatrices d'énergie, et leur permet de tourner plus vite ; comme la surface lisse du rail, grâce auquel la masse d'un wagon descend plus rapidement le long d'une pente vers sa position de repos. « Et c'est dans cette propriété que nous saisissons la valeur spéciale de ces agents pour les êtres vivants » (Lambling).

Donc, associer dans une même préparation pour agir à coup sûr, des diastases diverses et un catalyseur fixe pouvaient séduire et la théorie laissait prévoir que l'action imparfaite du catalyseur diastasique pourrait être de ce fait notablement régularisée et stabilisée.

Nous verrons dans les chapitres qui suivent, au moment de la discussion des résultats obtenus, que l'expérimentation clinique est venue pleinement confirmer cette hypothèse et apporter à l'arsenal thérapeutique une notion nouvelle, susceptible d'applications étendues.

CHAPITRE II

Etude clinique

Avant de passer en revue la technique adoptée au cours de notre expérimentation, et les résultats obtenus, nous voudrions dans un court chapitre, résumer le symptomatologie des diverses affections qui font l'objet de notre travail.

1° *Maladies veineuses*

A) *Varices*. — Deux conditions interviennent dans la production des varices.

1° Une hypertension sanguine s'exerçant sur les parois des veines ;

2° Un état morbide de ces parois qui amoindrit leur résistance et permet leur distension.

De ces deux facteurs étiologiques, le premier, d'un rôle purement mécanique, est sans contexte le moins important, puisque, commun à tout sujet, il ne devient agissant que chez quelques-uns. Mais la qualité de la paroi importe autrement.

Pour qu'elle prête et cède, il faut que l'étoffe veineuse soit altérée. Ces altérations pariétales sont bien connues. Pour Cornil l'épaississement des veines variqueuses tient

à l'hypertrophie de la portion la plus interne de la membrane moyenne (méso-phlébite).

Pour certains auteurs au contraire, et en particulier pour les auteurs allemands, il s'agirait d'une endo-phlébite.

Au processus variqueux répondent trois degrés qui sont pour Briquet : *veines simplement élargies ; veines épaissies également et non déformées ; veines déformées par l'épaississement inégal des parois.*

Au premier stade, le calibre seul du vaisseau est modifié ; au second, la paroi est atteinte mais sa forme demeure cylindrique ; au troisième degré, les tuniques amincies par places se laissent renfler en dilatation partielle fusiforme, c'est-à-dire intéressant le vaisseau sur toute sa circonférence, ou globuleuse, c'est-à-dire ne l'élargissant que sur un point.

Nous ne nous étendrons pas sur la symptomatologie des varices, nous signalerons seulement les divers types cliniques qui correspondent aux degrés anatomo-pathologiques : varices cylindroïdes, varices serpentines, renflements variqueux, veinosités. Ces divers types objectifs s'adressent aux varices superficielles, les varices profondes peuvent exister sans dilatation superficielle. Quand après une station prolongée ou des efforts excessifs de marche, un malade verra son mollet se gonfler sensiblement, quand la palpation des masses musculaires postérieures de la jambe fera sentir une certaine induration ; quand le sujet se plaindra le soir d'engourdissements, de crampes, de sensations de lourdeur dans la jambe, il faudra soupçonner l'existence de varices profondes, le diagnostic s'affirmera par

l'apparition de l'œdème qui, comblant les gouttières rétro-malléolaires donne à la jambe dans son tiers inférieur, un aspect de cylindre ; par l'existence à la surface du membre d'arborisations veineuses ou de petits placards pigmentés bruns, légèrement desquamants, enfin dans quelques cas par du prurit et de l'augmentation sudorale.

B) *Phlébite.* — La phlébite est une complication fréquente des varices mais qui peut s'observer en dehors d'elles et constituer un type à part de maladie veineuse d'origine infectieuse. Le plus souvent, elle ne suppure pas, mais laisse par ses atteintes successives, le calibre du vaisseau plus ou moins obstrué, la paroi plus ou moins épaissie. L'inflammation des veines superficielles se manifeste, à la vue par l'œdème, le cordon rouge sombre noueux et, à la palpation, par l'induration et la douleur. Il existe une lésion de la paroi veineuse qui est le fait primitif et peut s'accompagner suivant certaines théories d'altération du plasma des éléments globulaires et de ralentissement de la circulation. C'est en nous basant sur ces faits que nous avons fait rentrer la phlébite dans le cadre de notre expérimentation.

c) *Hémorroïdes.* — Les hémorroïdes sont des varices des veines ano-rectales. Deux conditions président à leur formation :

1° Une modification de structure de la paroi des veines hémorroïdales ;

2° Une dilatation de ces vaisseaux ; soit un élément biologique et un élément mécanique. Si la dilatation veineuse est le fait initial, il faut accorder le rôle prépondérant aux causes d'hypertension secondaire, gêne de la cir-

culation porte, etc. En réalité, le fait primitif pathogène consiste dans l'altération scléreuse des parois des veines. C'est parce qu'elles ont subi cet amincissement fibreux avec perte de leur réaction contractile que les veines anorectales se laissent distendre sous la pression sanguine.

On distingue deux sortes d'hémorroïdes :

1° Les hémorroïdes externes qui se développent en dehors de l'anus sous les téguments, limitant l'ouverture anale.

2° Les hémorroïdes internes qui siègent dans la zone sous-muqueuse du rectum, au-dessus du sphincter.

L'hémorroïde externe est le siège de phénomènes congestifs et inflammatoires : les crises sont provoquées par des poussées de phlébite, comparables absolument à la phlébite variqueuse et dues à une infection.

Pour les hémorroïdes internes nous signalerons seulement :

1° Les hémorroïdes non procidentes qui restent cachées dans le rectum ou n'en sortent que temporairement.

2° Les hémorroïdes procidentes qui d'abord intra-rectales sont entraînées à l'extérieur sous l'influence de divers facteurs, parmi lesquels nous signalons la turgescence progressive des veines et les efforts de la défécation.

2° *Troubles congestifs de la fonction ovarienne*

Nous avions primitivement limité notre sujet à l'expérimentation clinique des affections veineuses, mais le choix

même des principes extractifs végétaux utilisés, nous a incité à étendre leurs applications à certains troubles de la fonction ovarienne, puisqu'il est de notion classique que plusieurs des *simples* que nous avons employés et en particulier le marron d'Inde, l'hamamélis, l'hydrastis, le viburnum et le séneçon ont été sous les formes les plus diverses appliquées à ces affections, avec des résultats plus ou moins heureux.

Nous avons donc étendu notre expérimentation à l'aménorrhée accidentelle et à la dysménorrhée, aux métrorragies, et à la ménopause.

a) *Aménorrhée.* — L'aménorrhée est constituée par la suppression accidentelle ou l'absence de la menstruation, mais il convient de séparer nettement l'aménorrhée vraie de quelques formes de dysménorrhée.

L'aménorrhée vraie est caractérisée non seulement par le manque d'écoulement sanguin au niveau de la vulve et des parties inférieures des voies génitales, mais surtout par l'absence de toute hémorragie à la surface de la muqueuse utérine, dans la cavité de la matrice.

Aménorrhée accidentelle, suppression des règles pendant leur écoulement ou au moment de leur imminence. — Cette variété d'aménorrhée est une de celles qui sollicitent le plus notre intervention. Sous des influences diverses (impression du froid, vives émotions morales) les règles qui coulaient déjà ou qui allaient s'établir s'arrêtent brusquement. Elles ne reviennent pas durant les trois ou quatre mois qui suivent. On a même cité des cas où la suppression était définitive. Parfois une métrite aiguë, une

congestion pelvienne, une phlegmasie péri-utérine, se déclarent dès le début.

Tantôt surviennent des accidents nerveux : hystérie, épilepsie, délire, manies ; tantôt des poussées fluxionnaires se portent vers d'autres organes : le cerveau, le poumon le foie.

Même lorsqu'il ne se manifeste aucune complication, aux époques consécutives correspondant au molimen qui n'aboutit pas, la femme éprouve de pénibles malaises, des coliques, des souffrances abdominales.

b) *Dysménorrhée.* — La même étiologie préside souvent aux deux états : aménorrhée, dysménorrhée. Une phlegmasie utérine ou péri-utérine suspend les règles ou ne permet qu'un écoulement difficile.

Beaucoup de femmes se plaignent de vives souffrances au moment de leur menstruation, *sans qu'il soit possible d'incriminer avec certitude une altération anatomique de l'appareil sexuel.* Elles ont conservé les organes génitaux sains ou du moins sans aucune lésion cliniquement appréciable, ce qui est la même chose au point de vue spécial du traitement. On peut les diviser en deux grandes classes, nettement séparées :

1° *Flux normal ou augmenté.* — Les unes sont prises de douleurs d'une intensité variable à propos d'un flux menstruel normal ou d'abondance exagérée.

2° *Flux diminué.* — Les autres souffrent au moment de règles peu abondantes, dont l'éruption irrégulière ou retardée alterne avec des phases d'aménorrhée ; un écoulement sanguin, pâle, faible, suffit à réveiller une grande sensibilité au niveau du petit bassin. De ces aménorrhéiques

faciles (chlorotiques nerveuses, débilitées, etc...), un petit nombre accuse des crises de dysménorrhée fort pénibles pour une menstruation qui ne peut s'établir franchement, mais qui ne demande qu'à trouver son issue.

« Le molimen provoque des poussées congestives sur divers organes, des règles déviées ou supplémentaires et nous avons tout intérêt dans ce seul cas à combiner les médications emménagogues et sédatives pour appeler le sang du côté du pelvis » (Robin et Dalché).

Cette dysménorrhée n'est pas seulement ovarienne elle est aussi utérine et encore tubaire, le plus souvent le molimen cataménial s'accompagne de troubles généraux et locaux, de phénomènes dits sympathiques, dont la durée s'étend de un à huit jours. Dans ce cortège symptomatique, les douleurs abdominales ne manquent presque jamais, tout en conservant une intensité fort variable suivant les sujets et suivant les époques chez la même personne : pesanteur dans le bassin, sensibilité de la région lombaire, se mêlent à de la gêne, à un malaise indéfinissable au niveau de la taille et de l'estomac. Surviennent des coliques de chaque côté du bas ventre, coliques qui se rapprochent, se précipitent et le sang apparaît.

c) *Métrorragies*. — Existe-t-il une métrorragie essentielle idiopathique ? Robin et Dalché considèrent l'hémorragie utérine comme symptomatique d'affections du système génital ou d'organes éloignés ou encore comme symptomatique de troubles généraux. Sa thérapeutique rentre dans celle de la cause première et doit être décrite avec elle.

Cependant certaines métrorragies et en particulier les

métrorragies des fibromes, bénéficiant dans une large mesure de l'administration des médicaments que nous avons étudiés, nous n'avons pas cru devoir les passer sous silence, puisque nous en avons obtenu des résultats heureux.

d) *Ménopause.* — Nous n'avons pas l'intention de faire un exposé clinique complet des troubles de la ménopause, nous nous contenterons d'exposer rapidement quelques-uns des points essentiels ; en insistant particulièrement sur les troubles heureusement influencés par notre médication.

Les phénomènes fluxionnaires dérivent de la pléthore sanguine dont ils traduisent l'importance et la valeur pathogénique. On retrouve au premier rang par leur fréquence : les bouffées de chaleur, envahissant la face et les extrémités ou généralisées à toutes les régions du corps.

Naissant d'une manière spontanée ou après une émotion, un choc, elles s'accompagnent de crises de sueur, pareillement localisées ou généralisées.

Après l'accès on note parfois une sensation de refroidissement, les poussées fluxionnaires continuent à se porter du côté du petit bassin sur les organes péri-utérins et sur l'utérus lui-même, aussi provoquent-elles des sensations de pesanteur au niveau des lombes, du bas-ventre, du périnée et des cuisses. Ajoutons-y l'impression de chaleur à la vulve et au vagin, les crises de diarrhée et surtout les poussées hémorroïdaires.

La fluxion peut s'étendre aux voies respiratoires et se traduire soit par une dyspnée légère, soit par de la bronchite.

Les fosses nasales ne sont pas à l'abri de cette fluxion qui peut provoquer des vertiges, des cauchemars, des migraines et surtout des accès de faux asthme.

Nous ne signalons que pour mémoire le retentissement de la ménopause sur les appareils étrangers au système génital : voies digestives, cœur, foie, reins, peau, système nerveux.

CHAPITRE III

Etude physiologique

Avant d'entreprendre l'expérimentation clinique, nous avons voulu nous rendre compte de l'action du mélange de principes extractifs végétaux, renforcés par un catalyseur, sur la viscosité et sur la pression sanguine.

Notre expérimentation a porté sur le chien et nous avons utilisé pour nos recherches une solution renfermant pour 5 centimètres cubes :

Principes extractifs de :

Marron d'Inde	0,01
Viburnum	0,04
Hamamélis	0,04
Hydrastis	0,04
Ficaire	0,04
Séneçon	0,04
Armoise	0,04
Capsicum	0,04
et Manganèse	0,002

Exposé de nos expériences

Chien de 10 kilogrammes, anesthésié par injection intra veineuse de chloralose à 2 h. 30.

L'anesthésie complète est obtenue en dix minutes.

a) *Viscosité.* — L'étude de la viscosité sanguine a porté sur le sang oxalaté et nous avons utilisé le viscosimètre de Roger.

2 heures 40 :

Une première prise de sang donne les résultats suivants :

41 secondes, 45 secondes, 47 secondes, 49 secondes soit une moyenne de 45"5.

Une deuxième prise de sang donne les résultats suivants :

41 secondes, 42 secondes, 42 secondes, 44 secondes, soit une moyenne de 45"25.

b) *Pression.* — La pression sanguine a été prise sur la carotide au moyen du manomètre à mercure. Les résultats sont exprimés en centimètres de mercure.

Pression initiale : maxima 17 cm. 5 ; minima 13 cm.

A 3 heures, nous injectons à l'animal par voie intraveineuse (saphène) 2 centimètres cubes de la solution de principes extractifs.

Immédiatement la pression tombe (voir fig. 1, première partie de la courbe) et on note :

Maxima 4 cm. ; minima 3 cm.

En l'espace de quelques secondes, la chute de pression s'accentue encore et atteint :

Maxima 3 cm. ; minima 2 cm.

Le relèvement de la pression est assez rapide et se fait régulièrement.

Nous notons :

à 3 heures 5 : maxima 10 ; minima 9.

à 3 heures 10 : maxima 12 ; minima 10.

à 3 heures 13 : maxima 13 ; minima 11.

à 3 heures 20 : maxima 14 ; minima 11.

à 3 heures 30 : maxima 16 ; minima 13, 5.

Ainsi, trente minutes après l'injection, la pression sanguine s'est relevée à 16 centimètres mais, *fait intéressant*, sans arriver à la pression maxima initiale 17 cm. 5 (voir fig. 2, deuxième partie de la courbe).

c) *Etude de la viscosité sanguine après injection.* — Même technique et même instrumentation.

Après l'injection, une première prise de sang, donne les résultats suivants :

39 secondes, 41 secondes, 43 secondes.

Soit *une moyenne de* : 41 secondes.

Une deuxième prise de sang donne :

40 secondes, 41 secondes, 42 secondes.

Soit *une moyenne de* : 41 secondes.

L'expérimentation physiologique montre :

1° que l'injection de principes extractifs végétaux additionnés d'un catalyseur, *diminue la viscosité sanguine* : moyennes avant injection : 41 secondes 5, 42 secondes 25.

Moyenne après injection : 41 secondes.

2° que la pression sanguine est influencée par cette médication. Cette influence est tout d'abord massive et se traduit pas une chute brusque de pression, puis l'action se régularise, la pression remonte sans à-coups pour tendre vers la normale, *mais sans y parvenir* au bout de trente minutes et le gain obtenu est 1 centimètre 5 de mercure pour la pression maxima.

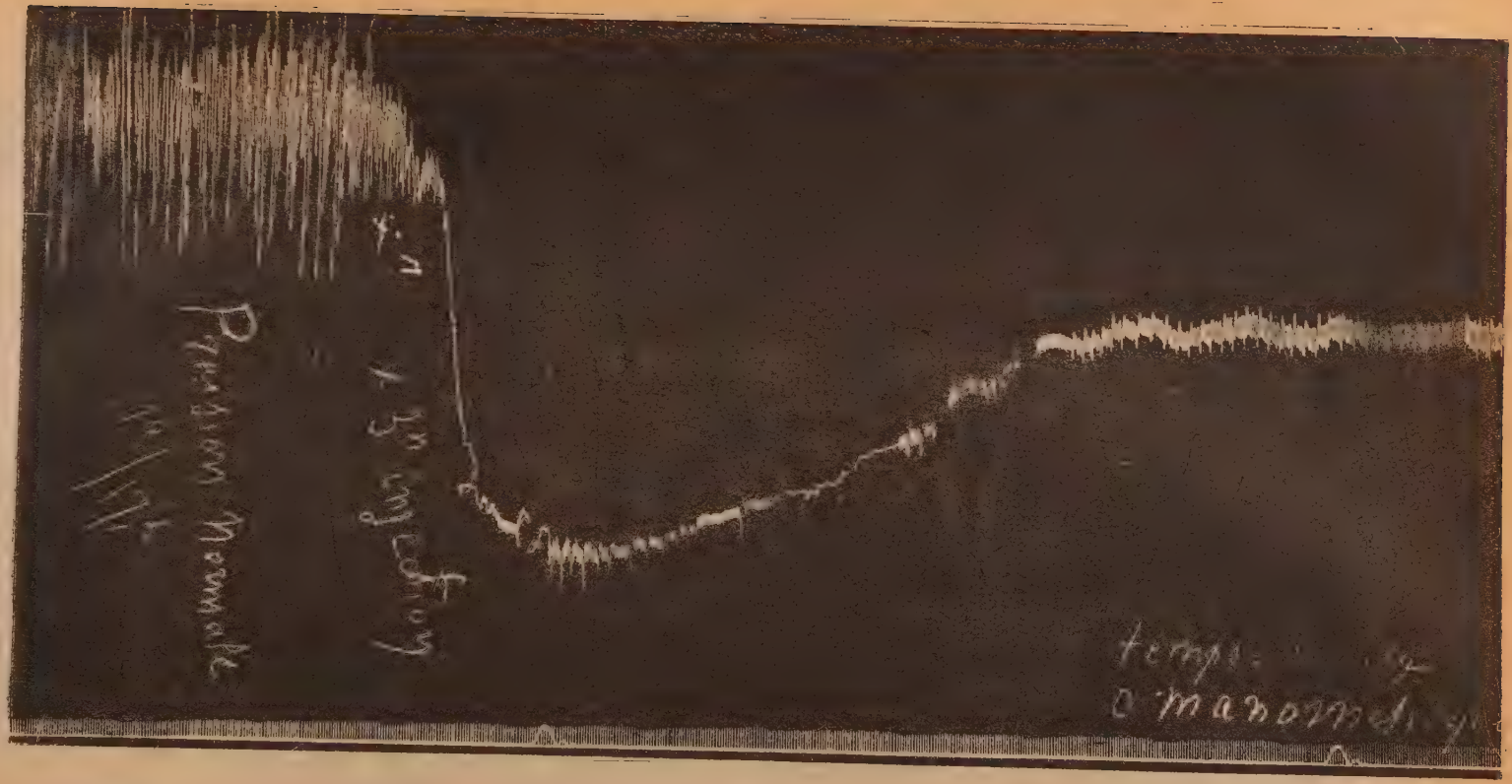

Fig. 1

Baisse rapide de la pression sanguine après injection d'une solution de principes extractifs végétaux renforcés par un catalyseur.

Fig 2

La pression tend à redevenir normale sans y être parvenue 30 minutes après l'injection.

CHAPITRE IV

Pharmacologie. — Technique. — Résultats

Nous avons vu, dans le chapitre premier, que notre expérimentation clinique avait porté sur un certain nombre de principes extractifs végétaux, ayant tous une action sur les maladies veineuses et les troubles congestifs de la fonction ovarienne. Nous avons insisté dans ce même chapitre sur l'adjonction à ces principes extractifs d'un catalyseur.

Nous allons maintenant avant de passer en revue les résultats cliniques obtenus, voir quelles formes nous avons donné à ces produits et discuter en quelques lignes le choix du catalyseur.

A côté des formes classiques de la pharmacopée : extraits, teintures, alcoolatures, etc... se range et depuis les travaux de Bourquelot, G. Bertrand, Rey Pailhade, Abelous et Gérard, Aloy, Perrot, Goris, un certain nombre de préparations qui, comparables aux produits opothérapiques, conservent à côté des principes actifs chimiques toute une série de corps très sensibles à la chaleur et aux agents chimiques. Ce sont : des ferments divers, des albumines actives et des corps de la série cétonique, phénolique, amine, etc...

Les préparations ainsi obtenues présentent déjà une grande supériorité, mais on peut leur reprocher et l'expérimentation clinique le prouve, leur action irrégulière, leur activité inconstante, dues certainement à ce que les ferments qu'ils renferment, et en particulier les diastases, peuvent différer d'une plante à une autre et d'une récolte à l'autre.

Gabriel Bertrand dans ses remarquables travaux sur les ferments oxydants et en particulier sur la laccase avait montré et bien mis en lumière qu'une trace de manganèse était absolument indispensable aux phénomènes d'oxydation et que cette oxydation ne pouvait se produire qu'en sa présence ; le manganèse, métal, jouait donc le rôle d'un principe vivant et augmentait la vitesse d'oxydation.

Comme nous l'avons déjà vu, dans ses études pharmacologiques et chimiques, *M Donnot a pour intensifier les phénomènes et pour en quelque sorte les stabiliser, ajouté aux principes extractifs de végétaux une diastase minérale, un catalyseur, le manganèse qui, se combinant au complexe ferment* (*coenzyme albumine*) *fait d'un composé thermolabile un composé manganeux thermostabile.*

La manganèse a été choisi après un certain nombre d'essais suivis avec d'autres métaux et en particulier le fer, car les résultats expérimentaux ont démontré que le manganèse était de beaucoup le plus régulier dans son action et celui qui donnait les produits le plus stables.

Pour nos expérimentations cliniques, nous avons administré à nos malades le mélange suivant pris en deux fois dans les vingt-quatre heures :

Principes extractifs de :	Marron d'Inde	0.02
	Viburnum prunifolium	0,08
	Hamamélis virginica	0,08
	Hydrastis canadensis	0,08
	Ficaire	0,08
	Séneçon	0,08
	Armoise	0,08
	Capsicum annuum	0,08
	Manganèse	0,004 (1)

Résultats

1° *Varices.* — Si nous ne rapportons dans notre travail que trois observations de varices, c'est que nous n'avons pas voulu à plaisir les multiplier, mais nous avons appliqué notre thérapeutique à de nombreux variqueux avec, dans l'immense majorité des cas, des résultats heureux.

Nous avons noté une disparition rapide de la douleur et de la pesanteur ressenties par les malades en fin de journée (observations I, II et VI).

Dans un cas qui ne figure pas dans nos observations et concernant une jeune bonne à tout faire, de forte corpulence, présentant des paquets variqueux volumineux, nous avons noté après deux mois de traitement une diminution notable de ces paquets. En général, la marche est très rapidement facilitée.

1. Pour faciliter l'exposition de nos résultats et éviter la répétition de cette longue formule, nous avons dans la rédaction de nos observations adopté le terme de poly-extraits catalysés.

2° *Ulcères variqueux.* — Les ulcères variqueux nous ont paru notablement influencés par cette médication.

On verra dans l'observation I que des ulcères variqueux malléolaires datant de vingt ans, ont été cicatrisés sans aucune médication locale et en un mois.

Nous avons eu un échec, mais un examen approfondi du malade nous a permis de constater que l'ulcération que nous avions au début étiquetée « ulcères variqueux » était en réalité un hybride de varicose et syphilis. Il a suffi en effet d'administrer pendant vingt jours des pilules de Dupuytren et de l'iodure de potassium pour voir le malade cicatriser ses lésions.

3° *Phlébite* (observations III, IV et V). — Notre médication a une action des plus favorable sur la phlébite et quoique, comme nous l'avons déjà noté, la phlébite ait un point de départ infectieux, il semble que les poly-extraits catalysés, exerçant une action bienfaisante sur les parois veineuses et sur les réactions des tissus voisins, aident à la guérison.

C'est ainsi que dans l'observation III on note un abaissement de la température, une diminution notable des indurations veineuses Dans l'observation IV, la disparition des douleurs après quatre jours de traitement, une diminution marquée de l'œdème. Dans l'observation V, après une chute rapide de la température et une disparition de l'œdème, une circulation normale rétablie dans le membre phlegmasié.

4° *Hémorroïdes* (observations VIII, II et X). — Dans les hémorroïdes, l'action de la médication se fait sentir très rapidement puisque nous notons (observation VIII) au

cinquième jour, une réduction des paquets hémorroïdaires ; un arrêt des hémorragies et (observation II) la disparition complète des bourrelets hémorroïdaires en quinze jours.

5° *Aménorrhée, dysménorrhée* (observations IX, XI, XII, XIII). — Les points saillants qui ont attiré notre attention, au cours du traitement de ces affections par les polyextraits catalysés sont : disparition des douleurs, de la céphalée, du ballonnement, de la congestion (observations IX et XI). Régularisation des époques et celle de leur rythme (observations XI et XII).

Dans le cas de dysménorrhée suraiguë que nous rapportons dans l'observation IX, l'effet a été pour ainsi dire instantané ;

6° *Ménopause* (observations XIV et XV). — Les bouffées de chaleur, les douleurs pelviennes, la congestion de la face, les vertiges ont cédé à un traitement allant de quinze jours (observation XV), à vingt jours (observation XIV). Dans les deux cas, le flux cataménial a été rétabli.

Dans l'observation XV ayant trait aux troubles de la ménopause chez une cardio-rénale, la disparition des symptômes ci-dessus a coïncidé avec un retour à la normale de la diurèse.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (juillet 1922)

Mme M..., varices anciennes, ulcère variqueux malléolaire, datant de vingt ans.

De nombreux traitements, tant locaux que généraux, et en particulier les préparations classiques de marron d'Inde, hydrastis, etc... avaient été essayées sans succès.

Mise en traitement interne par les poly extraits catalysés sans aucun traitement local, à la dose de 4 pilules par jour, 2 à chaque repas.

Amélioration rapide, les douleurs des deux membres inférieurs s'atténuent, et un mois après le début du traitement la malade dont les ulcères variqueux étaient complètement cicatrisés pouvait reprendre ses occupations.

OBSERVATION II (juin 1922)

Mlle Julie B..., 50 ans, brunisseuse, varices des deux membres inférieurs, nécessitant le port de bas élastiques.

Malgré la contention et en raison peut-être de son âge, la malade accuse depuis quelque temps, des douleurs et de la pesanteur dans les membres inférieurs. On note à ce moment une légère poussée hémorroïdaire.

Traitement par les poly extraits catalysés à la dose de 4 pilules par jour.

Après quinze jours de traitement, la malade se sent très nettement soulagée, la marche est plus facile, le travail moins pénible ; la poussée hémorroïdaire a disparu.

OBSERVATION III (décembre 1922)

Femme de 64 ans, alitée depuis plusieurs semaines pour périphlébite du membre inférieur gauche, avec fièvre et indurations multiples le long des veines de la jambe et de la saphène interne.

Mise en traitement, sans aucun traitement local autre que le repos au lit, par les poly extraits catalysés à la dose de 4 pilules par jour.

Très rapidement l'état de la malade s'améliore, la température baisse, les indurations veineuses diminuent notablement et la malade commence à pouvoir mobiliser son membre.

OBSERVATION IV (juillet 1921)

Mme Léontine C..., matelassière, 54 ans. Présente une phlébite de la saphène interne droite. Le membre est très œdématié et la malade accuse de violentes douleurs qui l'empêchent de dormir.

Immobilisation et pommade au collargol au 1/20.

Au quatrième jour, traitement par les poly extraits catalysés à la dose de 4 pilules par jour. Après trois jours de traitement les douleurs ont cessé, l'œdème a notablement diminué et le membre peut être quoi qu'avec prudence, mobilisé spontanément.

OBSERVATION V (octobre 1922)

Phlébite unilatérale chez une femme variqueuse à l'époque de la ménopause.

Réapparition des règles qui étaient interrompues et qui depuis semblent petit à petit s'atténuer.

Disparition presque complète de l'œdème de la jambe, chute de la température, retour somme toute vers un équilibre normal avec une circulation rétablie.

OBSERVATION VI (octobre 1921)

Docteur X..., varices de la jambe droite datant de plusieurs années.

Mis au poly extraits catalysés à la dose de 4 pilules par jour. Après quinze jours de traitement, le soulagement est manifeste. Le soir en effet, plus de douleurs, plus de pesanteur, plus d'œdème de la jambe. Le malade peut maintenant marcher et travailler sans trop de fatigue.

OBSERVATION VII (17 octobre 1922)

Mme L..,, 60 ans, bonne dans un café,debout toute la journée, souffre beaucoup de varices volumineuses, avec tronbles trophiques de la peau et menace assez imminente d'ulcères variqueux.

Après dix jours de traitement par les poly-extraits catalysés à la dose de 4 pilules par jour, on constate un soulagement très rapide, la menace d'ulcération disparaît ; sans que la malade ait interrompu ses occupations.

OBSERVATION VIII

Mme D..., 38 ans, repasseuse.

Il y a quatre à cinq ans, après une période de grande constipation, apparaît le premier bourrelet hémorroïdaire. Douleurs vives, cuisson surtout marquée le soir. Pendant quelque temps, la défécation fait saillir un bourrelet de 3 à 4 éléments facilement réductibles ; à l'examen on note une grosse poussée congestive avec hémorragies datant de trois semaines. Aucun traitement local ; pommade, suppositoires, lavements, etc.., n'améliore la malade. Le bourrelet hémorroïdaire est constitué par 5 à 6 éléments violet foncé, congestifs, non réductibles. Si on demande

à la malade de pousser un suintement sanguin notable apparaît au niveau des fissures.

Traitement par les poly-extraits catalysés à la dose de 4 pilules par jour. Au cinquième jour de traitement, tous les éléments sont flétris, les hémorrhagies son arrêtées ; la défécation est aisée, non douloureuse.

OBSERVATION IX (juillet 1922)

Jeune femme de 25 ans, accouchée depuis cinq semaines et dont le retour de couches fut l'occasion d'une crise suraiguë de dysménorrhée. Les symptômes étaient tels qu'on pouvait penser à une complication infectieuse, d'autant que la malade était atteinte de métrite et avait eu un accouchement des plus laborieux : frissons, température 38 degrés, pouls 110-120, facies grippé, abdomen extrèmement douloureux, impalpable mais non ballonné, utérus congestionné très sensible, en rétroversion. Ces symptômes et surtout l'absence de ballonnement abdominal nous firent penser qu'il pourrait s'agir d'un retour de couches rendu difficile par la déviation utérine.

Cette malade prit en une journée 6 pilules de poly-extraits catalysés et nous eûmes le lendemain l'heureuse surprise de voir apparaître le flux cataménial et de constater la disparition de tous les symptômes alarmants.

OBSERVATION X (juillet 1922)

Homme de 45 ans, vient consulter pour un gros paquet hémorroïdaire que la simple station debout fait paraître, rendant la marche pénible.

Mis aux poly-extraits catalysés à la dose de 4 pillules par jour.

En quarante-huit heures tout est rentré dans l'ordre, le malade lui-même est stupéfait du résultat,

OBSERVATION XI (décembre 1921)

Mme B..., 30 ans, souffre depuis plus d'un an de règles irrégulières : avance de dix à douze jours, douleurs lombaires, rachialgie, céphalée, varices assez volumineuses surtout à la jambe droite, rendant la marche douloureuse.

Après dix jours de traitement par les poly-extraits catalysés à la dose de 4 pillules par jour, on constate que :

1° Les règles qui suivent arrivent avec seulement trois jours d'avance, sans douleurs, ni céphalée ;

2° Les varices sont moins grosses, très peu douloureuses ;

3° Enfin une sensation générale de bien-être est accusée par la malade.

OBSERVATION XII (novembre 1922)

Mlle M..., 20 ans, règles douloureuses depuis plusieurs années. Les traitements déjà suivis avec les médicaments classiques n'avaient guère donné de résultats favorables.

Après vingt jours de traitement par les poly-extraits catalysés à la dose de 4 pilules par jour, on constate que les deux dernières périodes menstruelles se sont passées sans douleurs et que, contrairement à son habitude, la malade n'a pas été obligée de s'aliter même une heure.

OBSERVATION XIII (août 1922)

Mlle M..., 35 ans, jouissant à l'ordinaire d'une bonne santé, mais dysménorrhéique depuis longtemps ; a dû s'aliter il y a près de deux mois, à la suite de surmenages et courses à bicyclette : coliques, accompagnées d'élévation de température, vives douleurs de la région de l'ovaire droit avec irradiation dans la cuisse, la fosse iliaque, l'hypocondre et les lombes du même côté.

Mise en traitement par les poly-extraits catalysés à la dose de 4 pilules par jour, auquel est joint le repos allongé.

Après vingt jours de traitement, la malade accuse un mieux sensible et les dernières règles survenues, sont, pour la première fois depuis longtemps, des règles normales.

OBSERVATION XIV (novembre 1922)

Mme L. B..., 46 ans. Vient consulter en septembre 1922. Depuis plusieurs mois se plaint de douleurs sourdes dans le bas-ventre et bouffées de chaleur, sommeil agité, menstrues très irrégulières, léger écoulement sanguin tous les deux ou trois mois.

Mise en traitement par les poly-extraits catalysés à la dose de 4 pilules par jour.

La malade est revue le 10 novembre, elle n'a constaté aucun changement dans son état. Avant le vingtième jour elle a été prise de violentes coliques, suivies d'un flux sanguin abondant qui a duré deux ou trois jours et elle a éprouvé une sensation de bien-être qui n'a fait que s'accentuer. Le sommeil est normal, la céphalée a disparu.

OBSERVATION XV (octobre 1922)

Mme Marthe F..., 42 ans, laitière. Cette malade qui présente depuis près de deux ans des troubles cardio-rénaux (dyspnée, fourmillements, sensation de doigt mort, polyurie, hypertension) accuse depuis quelques mois des bouffées de chaleur, de la congestion de la face, des vertiges, des sueurs profuses. Les règles sont douloureuses et apparaissent, tantôt tous les quinze jours, tantôt toutes les cinq semaines. La dyspnée augmente et le volume des urines, qui était au-dessus de la normale, diminue pendant quelques jours, pour revenir lorsque la poussée congestive a disparu, à son taux primitif.

Après deux semaines de traitement par les poly-extraits cata-

lysés à la dose de 4 pilules par jour, les bouffées de chaleur et les vertiges disparaissent ; le flux cataménial, qui faisait défaut depuis deux mois, reparaît sans douleurs lombaires. Sa durée d'une semaine est sensiblement le temps des règles normales de cette malade.

Les trois observations suivantes ont été recueillies à la Maternité de l'hôpital Lariboisière, où des cas variés vont être observés et suivis longuement.

OBSERVATION XVI

Mme D. L..., 34 ans.

Accouchée le 20 janvier, troisième pare. Dans les deux derniers mois de sa grossesse, elle a présenté des varices des membres inférieurs, accompagnées de douleurs empêchant la station debout.

Au moment où nous la voyons, le lundi 29 janvier, la malade souffre beaucoup le long de la cuisse gauche. La douleur est augmentée par le mouvement et la pression. Elle présente par endroits de l'induration le long de la saphène interne gauche, induration due à de la périphlébite variqueuse.

Nous la mettons au traitement par les poly-extraits catalysés à la dose de 4 pilules par jour. La douleur et l'induration diminuent progressivement et le samedi 3 février, la malade ne souffre pour ainsi dire plus, tandis que l'in duration a presque complètement disparu.

OBSERVATION XVII

Mme R..., 22 ans.

A présenté des varices douloureuses des membres inférieurs dès les premiers mois de sa grossesse.

Accouchée le 22 janvier, ses varices diminuent dans les jours qui suivent l'accouchement, mais au bout de quatre ou cinq

jours la malade a recommencé à souffrir au niveau du tiers moyen de la cuisse sur le trajet de la saphène.

La douleur était spontanée et augmentée par la palpation. A l'inspection on remarquait une légère tuméfaction rouge. A la palpation, on trouve une induration de 4 centimètres de long sur 2 centimètres de large environ : périphlébite variqueuse.

Le 29 janvier, nous la mettons au traitement par les poly-extraits catalysés. En quelques jours, la douleur a complètement disparu, ainsi que la rougeur. L'induration a diminué également dans des proportions considérables.

OBSERVATION XVIII

Mme X...

Entre à la Maternité de l'hôpital Lariboisière pour hydrohématorrhée. Enceinte de quatre mois et demi.

Son hydrorrhée faisait craindre un avortement.

La malade a été mise au traitement par les poly-extraits catalysés et au repos absolu.

Au bout de quelques jours tout écoulement avait disparu et cette femme pouvait quitter l'hôpital.

CONCLUSIONS

1° Le phénomène de catalyse utilisé pour le renforcement de l'action des principes extractifs végétaux paraît devoir ouvrir une voie nouvelle en thérapeutique ;

2° Si on compare l'action des principes extractifs catalysés à celle de ces mêmes principes seuls, on est frappé de la différence des résultats obtenus. Les points les plus saillants de cette différence sont l'accroissement de la vitesse d'action et la fidélité des résultats.

3° L'expérimentation physiologique montre :

a) Que la viscosité sanguine diminue.

b) Que la pression sanguine s'abaisse notablement et très rapidement pour remonter ensuite vers la pression initiale sans y être parvenue au bout de trente minutes ;

4° Dans les maladies veineuses et les troubles congestifs de la fonction ovarienne, cette action se manifeste par :

a) Disparition rapide de la douleur, régularisation de la circulation, régression des paquets variqueux, dans les veines.

b) La cicatrisation sans traitement local des ulcères variqueux.

c) La chute de la température, la disparition de la douleur et de l'œdème, dans les phlébites.

d) La disparition très rapide des bourrelets hémorroïdaires, du ténesme, des hémorragies, dans les hémorroïdes.

e) La régularisation des règles, la suppression des douleurs, de la céphalée, dans la dysménorrhée et l'aménorrhée,

f) La disparition des bouffées de chaleur, de la congestion de la face, des sueurs, des vertiges, dans la ménopause.

Vu : le Président de la thèse,
J.-L. FAURE

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

Artault de Vevey. — Le myrtol en injections hypodermiques (Revue de thérapeutique médicale chirurgicale. Paris, 1896).

Bertrand (*Gabriel*). — Les ferments solubles ou diastases (Revue scientifique. Paris, 1909).

Bertrand (*G.*) *et Bozenband* (*Mlle*). — Recherches sur l'action paralysante exercée par certains acides sur la peroxydiastase (Annales de l'Institut Pasteur. Paris, 1909).

Bertrand (*G.*). — Compte rendu sur l'individualité de la cellase; Compte rendu de l'Académie des Sciences. Paris, 1910.

— Recherches sur la cellase, nouvelle diastase dédoublant la cellase (Annales de l'Institut Pasteur. Paris, 1910).

Bertrand (*G.*) *et Medigreceanu*. — Sur la présence du manganèse dans la série animale (Compte rendu de l'Académie des Sciences. Paris, 1912).

— Sur la fixation temporaire et le mode d'élimination du manganèse chez le lapin (Compte rendu de l'Académie des Sciences. Paris, 1912).

— Recherches sur la présence et la répartition du manganèse dans les organes des animaux (Annales de l'Institut Pasteur. Paris, 1913).

Bertrand (*G.*) *et Sazerac*. — Action favorable exercée par le manganèse sur la fermentation acétique (Compte rendu de l'Académie des Sciences. Paris, 1913).

Bonhomme (*Lucien*). — Le gui en thérapeutique. Son action sur le travail relatif du cœur. Emploi comme hypotenseur dans les hémoptysies et l'artériosclérose. Thèse Paris, 1907.

Brissemoret et Joanne. — Sur le ferment digitalique (Journal de Pharmacie et de Chimie. Paris, 1898).

Chauvelot (Gabriel). — Contribution à l'étude de la pharmacodynamie du sulfate de spartéine et des genêts. Thèse Paris, 1903.

Chevalier. — Action pharmacodynamique d'un alcaloïde et d'un glucoside retirés de la racine de valériane fraîche (Bulletin général de Thérapeutique. Paris, 1907).

Faure (L.-J.) et Siredey. — Traité de Gynécologie.

Forgues. — Pathologie externe, t I et II.

Huchard (H.). — Les causes d'insuccès de la digitale (Gazette médicale de Strasbourg, 1893 ; Bulletin médical. Paris, 1893).

— Digitale et digitaline (Revue générale de clinique et de thérapeutique. Paris, 1896).

— Les feuilles de digitale et la digitaline cristallisée.

Kionka (H.). — Die wirkung des Baldrians (Arch. internationale de pharmacodynamie. Bruxelles et Paris, 1904).

— Zur Kenntnis des Baldrians: Eine vergleichende pharmakognostiche untersuchung. Ibid., 1905.

Kionka (H.) et Liebrecht (A.). — Ueber eine neues Baldrian præparat valeriansæurediaethylamid (Deutsche med. Leipzig und Berlin, 1901).

Laigre (Joseph). — Etude physiologique du convalleria maialis et de ses principes actifs. Thèse Paris, 1909.

Lambling. — Précis de biochimie.

Lesieur (Emile). — Contribution à l'étude du gui. Pharmacodynamie et thérapeutique. Thèse Paris, 1909.

Lestrat (Benjamin). — Contribution à l'étude du gui comme hypotenseur. Sa comparaison avec le nitrite de soude et la trinitrine. Thèse Paris, 1910.

Pouchet et Chevalier. — Etude pharmacologique et pharmacodynamique de la valériane (Bulletin général de thérapeutique. Paris, 1904).

— Action physiologique du suc de valériane sur le cœur et la circulation (Bulletin général de thérapeutique. Paris, 1905).

Parent. — Etude physiologique et clinique de la valériane. Thèse, 1905.

Robin (Alfred). — Les ferments métalliques en thérapeutique. Paris-Rueff, 1907.

Robin et Dalché. — Traitement médical des maladies des femmes.

Vichez (Etienne). — Contribution à l'étude de la thérapeutique du gui. L'emploi de son action hypotensive chez les artério-scléreux et chez les brightiques.

Impr. de la Faculté de Médec., H. Jouve & Cie, 15, rue Racine, Paris. - 5845-23